

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

1056

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel BAZIN

né le 28 septembre 1934 à Boulogne (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS PARTICULIER
D'INSUFFISANCE ENDOCRINIENNE
AU COURS D'UNE HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

Président : Mr G. DREYFUS, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e

172

THE
REPUBLICAN PARTY
OF THE STATE OF NEW YORK

IN SENATE,
JANUARY 1, 1891.

REPORT
OF THE
COMMISSIONER OF THE LAND OFFICE

ALBANY:
J. B. LEECH, PRINTER.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel BAZIN

né le 28 septembre 1934 à Boulogne (Seine)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS PARTICULIER
D'INSUFFISANCE ENDOCRINIENNE
AU COURS D'UNE HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

Président : Mr G. DREYFUS, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

UNIVERSITY OF LEIDEN

THESE

1875

DOCTORAL IN MEDICINE

BY

AND

1875

OF THE FACULTY OF MEDICINE

IN THE UNIVERSITY OF LEIDEN



THESE

DOCTORAL IN MEDICINE

BY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales.	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) BUSSEY (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BADLIEU Et. m. conf.	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)		GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.,		BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie médicale	
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)		
	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.) DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physiologie		Psychiatrie infantile	
		Rhumatologie	DELBARRE (F.)
		Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Pneumo ptisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

a qui je dois beaucoup.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550215_0048

A Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale
à l'Hôpital de la Pitié,

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A notre Maître le Docteur Elie AZERAD
Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur au Collège de Médecine

en témoignage de mon respect,
de ma reconnaissance et de mon
dévouement.

Au Docteur LUBETZKI
Médecin des Hôpitaux de Paris

en remerciement de ses conseils
et de son enseignement.

A tous mes Maitres

qui m'ont fait bénéficier de leur enseignement

en tant que stagiaire :

Professeur Henri BENARD

Professeur MONDOR (in memoriam)

Docteur CALUE

Professeur COSTE

Professeur ALAJOUANINE

Professeur MERGER.

en tant qu'externe :

Docteur LESOBRE

Docteur MIALARET

Docteur MAHOUDEAU

Professeur DEGOS

Docteur TRICOT

Docteur ROSSIER

A tous mes camarades d'études.



I N T R O D U C T I O N

Nous rapportons l'observation d'une hémochromatose idiopathique, où l'atteinte pluri-endocrinienne se distingue par certaines singularités.

L'insuffisance endocrinienne est l'une des principales manifestations de l'hémochromatose idiopathique.

RAPPEL HISTORIQUE

En 1882, HANOT et CHAUFFARD rapportent "deux observations où, disent-ils, nous avons rencontré des lésions hépatiques non encore signalées par les auteurs".

En 1885, Pierre MARIE appelle Diabète bronzé et LETULLE cirrhose pigmentaire, deux aspects de la maladie. Le terme d'hémochromatose est créé par VAN RECKLINGHAUSEN, en 1889.

CLAUDE et SOURDEL, en 1912 (15) semblent les premiers à reconnaître toute l'importance de l'insuffisance endocrinienne au cours de l'hémochromatose. A leur suite, GASKELL (1914), ALTHAUSEN et KERR (1927), WEGENER (1928), en poursuivent l'étude à l'étranger.



Mais l'atteinte endocrinienne a surtout été décrite en France, à partir de 1930, par une série de travaux :

Marcel LABBE et notre Maître AZERAD (39)(40), insistent sur la gravité toute spéciale de l'hypogonadisme dans de nombreux cas de cirrhose pigmentaire avec diabète, et proposent le terme de syndrome hépato-pancréato-génital.

En 1931, BESANÇON, de GENNES, DELARUE et OUMANSKY publient une observation d'hémochromatose avec infantilisme et insuffisance cardiaque (8). Les années suivantes, les mêmes auteurs en rapportent d'autres exemples.

L'atteinte cardiaque au cours de l'hémochromatose avait déjà été signalée par GAILLARD dès 1888, par DUTOURNIER en 1889, par LETULLE en 1897 (54).

A la lumière des travaux de DONZELOT, LAUBRY et FROMENT ; ROYER de VERICOURT regroupe les observations connues de cirrhose pigmentaire avec aplasie endocrinienne multiple et insuffisance cardiaque, et décrit le syndrome endocrino-hépatocardiaque.

L'insuffisance polyendocrinienne est surtout signalée dans les formes juvéniles, d'évolution rapide, des hémochromatoses. A l'opposé, la cirrhose et le diabète dominent la symptomatologie des formes tardives, des sujets de la cinquantaine.

Les travaux et mémoires plus récents sont trop nombreux pour être énumérés de façon complète. Citons cependant, en France, ceux d'ALBEAUX-FERNET (1), BOULIN (11), CONTE (17), DECOURT (21), DUBARRY (22), EVEN (), GILBERT-DREYFUS (31), J. BESANÇON, et, à l'étranger, ceux d'ALTHAUSEN, HEDINGER, MARBLE et BAILEY.

Les auteurs cherchent à éclaircir la pathogénie de l'insuffisance endocrinienne :

J. BESANÇON et de GENNES ont attribué un rôle déterminant à l'insuffisance gonadique en publiant leurs premières observations, antérieures aux dosages hormonaux.



OBSERVATION

Monsieur MAIL... était âgé de 44 ans lorsqu'il a été hospitalisé, pour la première fois, dans le service de notre Maître AZERAD, à l'Hôpital BEAUJON.

Le diagnostic d'hémochromatose s'est imposé dès le premier examen devant la mélanodermie, la cirrhose, le diabète, l'élévation du fer sérique à 264 gamma pour 100 cm³ de sérum .

ANTECEDENTS

Les antécédents personnels se résument à une ostéomyélite dans l'enfance. Le malade était sobre et affirmait ne boire qu'un demi-litre de vin par jour.

Son poids habituel était de 80 kg pour une taille de 1,70 mètre.

Les antécédents familiaux apportent plus de renseignements :

- la mère du malade aurait été diabétique ;
- un frère est mort jeune. Il avait la peau très brune et un gros foie ;
- une nièce est aussi porteuse d'une hépto-mégalie.

HISTOIRE DE LA MALADIE

L'histoire de la maladie est simple, le diagnostic a été fortuit.



Depuis, GILBERT-DREYFUS, dans une de ses études, apporte les preuves d'une insuffisance hypophysaire primitive dans la majorité des cas. Cette hypothèse a maintenant rallié la plupart des auteurs.

Mais l'observation que nous rapportons fournit un exemple de la complexité du problème, et montre combien il peut être difficile de conclure.

*
* *

En juin 1952 - lors d'un examen systématique d'usine, l'aorte est jugée d'aspect anormal à la radio. Le malade est adressé à une consultation de spécialiste. Le diabète y est découvert et l'hémochromatose reconnue.

Monsieur MAIL... vient ensuite consulter notre Maître AZERAD, parce que le diabète était difficile à équilibrer.

L'interrogatoire apprend que, depuis l'âge de 20 ans, le malade avait un gros foie. La pigmentation de la peau n'avait jamais attiré l'attention.

EXAMEN

LE DIABETE

Lors de l'admission :

- le poids était de 66 kg, soit un amaigrissement récent d'environ 14 kilos.
- la soif était assez vive.
- le premier dosage découvre une glycosurie de 24 heures à 87 grammes pour une diurèse de 1 800 cm³ . L'acétone est en faible quantité (+).

Aucune complication dégénérative n'est décelée :

- le fond d'oeil est normal ;
- les réflexes achilléens sont facilement retrouvés ;
- le taux d'urée (0,15 g), le culot urinaire sont normaux.

Il s'agissait d'un diabète récent.

LA CIRRHOSE

La cirrhose était patente :

- Le foie dur, lisse et indolore, débordait le rebord costal de quatre travers de doigt ;
- la rate n'était pas perceptible . Il n'y avait ni ascite, ni circulation collatérale.
- les épreuves fonctionnelles hépatiques révèlent une hyperbilirubinémie à 50 mg, mais sans ictère, une chute du taux de prothrombine à 40 % .

L'HYPOGONADISME

L'hypogonadisme était à cette date la seule manifestation de l'atteinte endocrinienne.



La régression des caractères sexuels secondaires était marquée par la dépilation axillaire et sternale, une pilosité pubienne à limite supérieure horizontale.

Les deux testicules sont petits, mous et indolores.

Paradoxalement, le premier dosage de l'élimination urinaire des 17 cétos-téroïdes révèle un taux subnormal : 16 mh par 24 heures.

L'EXAMEN CARDIO-VASCULAIRE

Le premier examen note déjà de discrètes altérations de l'électro-cardiogramme :

- microvoltage et ondes T un peu aplaties,
- alors que le coeur était normal à l'auscultation et à la radio.

• La pression artérielle est à 120-70 mm Hg .

• Au fond d'oeil, les artères sont apparues un peu brillantes et sinu-euses.

Il n'y a rien à signaler pour les autres organes. La radio pulmonaire était normale.

Le diabète est facilement équilibré en trois semaines : la glycosurie de 24 heures devient nulle avec un régime large, comportant une ration quotidienne de 250 grammes d'hydrates de carbone. Cependant, des doses d'insuline assez élevées sont nécessaires 100 unités dont 30 d'insuline ordinaire et 70 d'I.P.Z. Les mois suivants, les doses devront être augmentées jusqu'à 128 unités, mais le contrôle du diabète restait satisfaisant.

Après cette première hospitalisation, on pouvait conclure à une forme d'hémochromatose de symptomatologie complète, mais d'évolution lente et de bon pronostic.

EVOLUTION DE LA MALADIE

DEUXIEME HOSPITALISATION EN FEVRIER 1954

Quelques mois plus tard, en février 1954, le malade doit être hospitalisé d'urgence pour une première poussée d'insuffisance cardiaque.



Elle survient un an et demi après la découverte du diabète, et 25 ans après l'apparition de l'hépatomégalie.

Le début a été brutal, contemporain d'un épisode fébrile à 39.

La symptomatologie était alarmante : dyspnée et cyanose, assourdissement des bruits du coeur, galop présystolique, augmentation considérable de l'ombre cardiaque, épanchement de la base droite. On est frappé par l'importance des oedèmes, qui correspondent à une élévation de poids de 7 kg .

Mais l'évolution a été vite favorable, l'insuffisance cardiaque réduite facilement par le traitement tonicardiaque. La fièvre tombe après quelques jours d'antibiotiques. Le coeur est, au bout d'une semaine, retrouvé normal à l'oreille et à la radio.

Cependant, les altérations de l'électro-cardiogramme : allongement de PR à 20/100, microvoltage, aplatissement des ondes T, ont persisté encore quatre mois après la disparition de tous les symptômes cliniques.

Le diabète ne s'est pas trouvé aggravé par cette première poussée d'insuffisance cardiaque, mais par un accident fortuit : un abcès de fesse incisé et guéri sans histoire.

Mais depuis, les doses d'insuline ont dû être relevées : 140 unités sont nécessaires à la fin de 1954 pour équilibrer le diabète.

PERIODE DE REMISSION

Durant quatre ans, d'avril 1954 à juillet 1958, la maladie semble stabilisée, et Monsieur MAILL... mène une vie normale.

Le diabète est équilibré de façon satisfaisante avec des doses d'insuline allant de 120 à 170 unités par jour, et un même régime : 250 grammes d'hydrates de carbone. Dans le détail quotidien, les besoins en insuline sont variables, et les malaises assez fréquents : Monsieur MAILL... sait modifier les doses en conséquence.

La cardiopathie restait bien tolérée, moyennant un traitement d'entretien par la digitaline.

La silhouette cardiaque est un peu augmentée de volume aux examens successifs.

Les anomalies de l'électro-cardiogramme sont intermittentes : tantôt le tracé est normal, tantôt réapparaissent le micro-voltage et les troubles de la repolarisation, sans aucune aggravation clinique.



En juillet 1956 apparaît une gynécomastie unilatérale gauche.

Elle a été découverte fortuitement par une sensibilité anormale du sein gauche à l'enregistrement d'un électro-cardiogramme.

En un mois, l'hypertrophie de la glande atteint 4 cm . Elle est ferme et très sensible.

Par la suite, la gynécomastie est retrouvée à chaque examen. Son volume est variable, avec des poussées et des régressions sous l'effet du traitement instauré : Stérandryl, Pérandrone.

Le malade est hospitalisé une troisième fois, au moins d'août 1957, simplement pour essayer le traitement oral de son diabète. L'essai a échoué. L'insuline est poursuivie.

Cette troisième hospitalisation est pourtant marquée par un incident : une pyrexie aiguë suivie d'un état subfébrile durant un mois. On a discuté une intercurrence saisonnière, ou une réaction d'intolérance à l'hypoglycémiant (Glipacol).

Au décours de cette fièvre, la splénomégalie est constatée pour la première fois, et sera toujours palpable aux examens ultérieurs.

Les numérations montraient une anémie modérée à quatre millions de globules rouges. La formule sanguine, une neutropénie avec lymphocytose persistante.

PERIODE DES TROUBLES

A partir de juillet 1958, la maladie entre dans sa période la plus troublée. Monsieur MAIL... avait alors 49 ans .

Deux poussées d'insuffisance cardiaque surviennent coup sur coup à deux mois d'intervalle. La première au mois de juillet 1958 - soit quatre ans et demi après la poussée initiale; la seconde au mois de septembre.

Chaque fois, la symptomatologie était identique : insuffisance cardiaque congestive avec importante poussée d'oedème.

La régression a été incomplète.

Les altérations de l'électrocardiogramme, jusque-là transitoires, sont devenues définitives : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, micro-voltage, troubles de la repolarisation.

Le malade entre en insuffisance cardiaque globale, nécessitant un traitement de tous les jours.



A côté de l'aggravation subite de la cardiopathie, le tableau endocrinien s'était peu modifié :

L'atrophie testiculaire, la dépilation restaient identiques. La gynécologie persistait.

A l'occasion des deux hospitalisations imposées par l'état cardiaque, les dosages hormonaux sont répétés, et différentes épreuves sont faites :

- Un premier résultat est tout d'abord à signaler : le taux de F.S.H. dosé en mars, juillet et octobre 1958 est successivement retrouvé : supérieur à 50 unités, puis entre 25 et 50 unités.

- Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires selon la technique de ZIMMERMAN modifiée (36) donne les résultats suivants :

- 5,7 et 6,5 mg par 24 heures en mars 1958 ;
- 10,8 et 5,7 mg en juillet ;
- 4,7 et 5,7 mg en novembre de la même année.

- Le taux des 17-hydroxycorticoïdes, dosés selon la méthode de REDDY et JENKINS est retrouvé :

- à 8,7 et 5,7 mg en mars 1958 ;
- à 9,2 et 4,7 mg en juillet ;
- à 7 et 6,5 mg en octobre.

- Le taux de folliculine est de 25 gamma par 24 heures, chiffre considéré comme supérieur à la normale chez l'homme (Lab. Prof. JAYLE).

- Le prégnandiol est retrouvé à l'état de trace dans les urines.

- Un test à la gonadotrophine chorionique est fait au mois d'octobre 1958 - 10 000 unités sont injectées durant cinq jours, et les dosages effectués les deux jours précédant l'épreuve et les deux jours suivants : aucune augmentation de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes n'est notée, alors que celle des 17-hydroxycorticoïdes est doublée.

- Enfin, une épreuve de fixation de l'iode radio-actif est réalisée dans le laboratoire du Pr. FAUVERT après injection intraveineuse de doses traceuses. Les résultats sont les suivants :

- fixation de 7 % de la dose à la deuxième heure ;
- fixation de 25 % de la dose à la 48ème heure ;
- les chiffres normaux pour le laboratoire sont respectivement de 20 % $\pm$ 5 et de 40 % $\pm$ 5.

En 1958, le diabète était connu et traité depuis 6 ans. Aucune complication n'était notée. Le fond d'oeil, le dosage d'urée, le culot urinaire restaient normaux.



A l'occasion des deux poussées d'insuffisance cardiaque, il a été observé une baisse passagère des besoins en insuline :

- 50 unités d'insuline ordinaire et 72 unités d'I.P.Z. le 5 juillet ;
- 50 unités d'insuline ordinaire et 44 unités d'I.P.Z. le 1er octobre ;
- seulement 20 unités d'insuline ordinaire et 24 d'IPZ le 22 octobre.

Mais, dès le mois de janvier 1959, il faut de nouveau augmenter les doses jusqu'à un total de 120 unités.

PHASE TERMINALE

Pendant 21 mois, l'état du malade est resté stationnaire il s'aggrave soudainement en septembre 1960.

Monsieur MAIL... doit être hospitalisé pour une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque, beaucoup plus intense que les précédentes et beaucoup plus difficile à réduire.

Les oedèmes sont considérables, et ne régressent qu'incomplètement après un traitement par la spiro lactone, à la dose de 600 mg par jour.

Les altérations de l'électro-cardiogramme se complètent par l'apparition d'un bloc complet de la branche droite du faisceau de HISS, d'une sous-dénivellation du segment ST dans le précordium gauche, d'une image QS de V_2 à V_4 , retrouvée sur les tracés à partir du 3 octobre ; son interprétation a été discutée.

Le tableau endocrinien s'est profondément modifié durant les derniers mois de la maladie :

- L'altération de l'état général est frappante. La fonte, bien qu'incomplète, des oedèmes, fait apparaître un amaigrissement de 15 kilos ;
- l'asthénie est intense, l'anorexie devient totale ;
- le teint s'est éclairci ; la dépilation est plus complète. La gynécomastie a disparu.

Les différents dosages révèlent :

- Un effondrement du taux de F.S.H. à moins de 3 unités souris, alors que, deux ans auparavant, il avait été retrouvé entre 25 et 50 unités ;
- la fixation d'iode radio-actif est inférieure à 3 % à la 1ère heure (octobre 1960) ;
- l'abaissement du taux des 17-céto-stéroïdes urinaires à 5,9mg (oct. 60) est analogue à celui des précédents dosages, mais l'élimination des 17 hydroxycorticoïdes est diminuée de moitié (3,4 et 4,1 mg).



De plus, la diminution des besoins en insuline est frappante :

- Cent trente unités d'insuline étaient encore nécessaires au mois de juin 1960 ; seulement 65 le 9 septembre, et plus que 20 unités - 10 d'insuline ordinaire et 10 d'I.P.Z., - le 30 septembre.

Monsieur MAILL... quitte le service le 20 novembre 1960.

Il doit être hospitalisé d'urgence le 26 décembre, pour la septième fois :

Une hématoméso était survenue la veille.

L'anémie aiguë semble d'abord surmontée après les premières transfusions.

Mais peu à peu, la somnolence s'accuse et le malade sombre dans le coma.

Il meurt au bout de cinq jours, le 31 décembre 1960.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'examen anatomo-pathologique a été effectué par le D^r TABARRA, du Laboratoire Central de l'Hôpital BEAUJON, service du Pr ORCEL.

Voici ses constatations et ses conclusions :

"L'examen macroscopique montre :

"1 - une cirrhose hépatique micronodulaire avec teinte rouille caractéristique du parenchyme, compatible avec la notion d'hémochromatose. La coloration de Perls pratiquée sur une tranche confirme cette donnée.

"2 - une myocardite chronique fibreuse dont les lésions prédominent sur le ventricule gauche. On note ici aussi une teinte rouille. Dans la paroi postérieure de ce ventricule, existe un foyer infarctoïde récent, doublé d'une thrombose intracavitaire.

"3 - Des atteintes diverses des glandes endocrines et des gonades.

a) Le lobe antérieur de l'hypophyse est très tourmenté, en partie rétracté, scléreux. Dans les parties conservées, des foyers nécrotiques, nettement circonscrits, évoquent des infarctus. Le lobe postérieur est normal. Seul le lobe antérieur présente une coloration de Perls positive.

b) A la glande thyroïde est appendu un goître adénomateux plongeant dans le médiastin. Il se localise en avant des vaisseaux de la base et pèse 100 g environ.



c) Le pancréas présente une rétraction parenchymateuse, souvent très marquée, prenant l'aspect d'une pancréatite chronique mutilante. Ailleurs, on note simplement une exagération de la lobulation normale. Ici encore, une teinte rouille caractéristique peut être constatée.

d) Les deux testicules sont mous, hypotrophiques, à l'intérieur d'un albuginée sclérosée et épaissie. L'épreuve du déroulement des tubes séminifères est impossible, évoquant une altération profonde de ceux-ci.

"4 - Des lésions contingentes d'autres organes.

"L'étude histologique confirme les données macroscopiques, et montre les faits suivants :

a) Le parenchyme hépatique est remanié par une cirrhose annulaire à petits nodules. Celle-ci est périportale. Il s'y ajoute une surcharge pigmentaire ferrique telle qu'en témoigne une réaction de Perls positive. Les granulations pigmentaires arrondies et inégales prédominent au niveau des hépatocytes, dont elles occupent d'abord la zone cytoplasmique périnucléaire ; mais au fur et à mesure que la surcharge s'accuse, tout le corps cellulaire se trouve tatoué, et la cellule finit par s'atrophier. Des plages cellulaires entières sont ainsi détruites au niveau surtout des régions péri-portales. La sclérose, qui les remplace, contribue à exagérer les bandes scléreuses constituées. Celles-ci sont également tatouées de pigments. Il en est de même des parois vasculaires, des néo-pseudocanalicules biliaires, de l'épithélium et des basales des canalicules biliaires et des éléments kuppfériens.

De cette cirrhose, il faut rapprocher la splénite chronique fibro-congestive. Celle-ci s'accorde bien avec un processus d'hypertension portale. Il existe une surcharge pigmentaire capsulaire, cordonnale et des bandes scléreuses, ainsi que de l'endothélium sinusal.

b) Les lésions endocrines sont diverses :

La glande pituitaire est fortement remaniée. Le lobe postérieur est épargné et paraît sensiblement normal. Le lobe antérieur porte des lésions chroniques de surcharge pigmentaire ferrique, aboutissant à la dégénérescence et la destruction des cellules glandulaires, et de sclérose interstitielle. Cette dernière est doublée de foyers de sclérose mutilante de substitution. Sur ce fond se détachent des lésions récentes de nécrose ischémique en foyers circonscrits, avec leur tissu congestif caractéristique. Certains de ces foyers sont le siège de remaniements diapédétiques évoquant une certaine évolution.

Le goître plongeant thyroïdien révèle un aspect involutif du tissu glandulaire. Celui-ci est lobulé par une sclérose systématisée pauvre en cellules. Les vésicules thyroïdiennes sont dans l'ensemble dilatées, évoquant une sécrétion ralentie. De véritables nodules adénomateux colloïdes s'individualisent en certains points. A cette image d'hypofonctionnement s'ajoute une surcharge pigmentaire qui se localise électivement au revêtement vésiculaire. Elle apparaît dans la colloïde dans la mesure où celle-ci contient des cellules desquamées. Elle respecte d'autre part la sclérose.



Le parenchyme pancréatique est très touché par un processus de sclérose à la fois systématisée périlobulaire et péricanalaire, et mutilant, pénétrant les lobules, les amincissant et aboutissant, par endroits, à leur destruction totale. La régression canalaire et adipeuse est évidente dans ces foyers. Les îlots de Langerhans ont, en majeure partie, disparu. Ceux qui restent sont fortement sclérosés et atrophiques. Ces lésions sont en rapport avec une surcharge pigmentaire ferrique tatouant, et détruisant, les cellules parenchymateuses et qu'on retrouve dans la sclérose de remplacement. Celle-ci est également le siège d'infiltrats inflammatoires histiolympocytaires.

Le testicule est également le siège de lésions progressives. Les tubes séminifères sont deshabités et réduits à leur syncytium sertolien. Leurs basales sont considérablement épaissies et hyalinées. L'interstitium est oedémateux et exagéré. Il n'y a pas de cellules de Leydig identifiées. L'infiltration pigmentaire s'observe uniquement au niveau du syncytium sertolien et de la sclérose.

c) La surcharge pigmentaire du myocarde est évidente. Elle prédomine au niveau du cytoplasme périnucléaire de soutien au début. Mais elle ne tarde pas à envahir complètement et à détruire les myocytes, frayant la voie à une sclérose myocardique diffuse à majoration péri-vasculaire. L'infarctus ventriculaire gauche postérieur et la thrombose intracardiaque sont récents.

d) D'autres lésions sont contingentes :

Le parenchyme pulmonaire est le siège de lésions d'infarcissement hémorragique et d'alvéolite oedémateuse.

Le parenchyme rénal est bien conservé. Il existe une légère surcharge ferrique du revêtement tubulaire et flocculaire ; mais on ne note pas de lésions de Kimmelstiel-Wilson.

"En conclusion : On est en présence de lésions typiques d'hémochromatose idiopathique. La surcharge pigmentaire du foie paraît être primitive et est distincte des lésions dites des cirrhoses pigmentées. L'importance des dépôts pigmentaires et la topographie périportale de la cirrhose associée plaident en faveur d'un processus idiopathique. L'aggravation terminale des lésions hépatiques est vraisemblablement à l'origine du syndrome d'hémorragie digestive qui a entraîné la mort. Le déséquilibre circulatoire a été favorisé par une hypertension circulatoire portale comme en témoignent les lésions de splénite fibro-congestive."

RESUME

L'observation est celle d'un homme suivi et traité pendant six ans, dans le service de notre Maître AZERAD.

L'hémochromatose idiopathique est reconnue à l'occasion d'un diabète découvert en 1952, à l'âge de 43 ans.



La symptomatologie initiale : cirrhose, mélanodermie et diabète, s'enrichit deux ans plus tard d'une insuffisance cardiaque. Elle se manifeste brusquement, en 1954, à l'âge de 45 ans. Après une longue rémission de quatre ans et demi, les poussées d'insuffisance cardiaque se répètent, de moins en moins sensibles au traitement.

L'insuffisance polyendocrinienne était, jusqu'en 1960, dominée par l'hypogonadisme, associé à une gynécomastie unilatérale gauche depuis juillet 1956, et à un taux normal ou élevé de F.S.H.

Dans les derniers mois de la maladie, l'insuffisance endocrinienne est complète. La gynécomastie disparaît, le taux de F.S.H. s'effondre, les besoins en insuline diminuent brusquement.

Le malade meurt à l'âge de 51 ans, d'une hématomérose.

L'examen anatomo-pathologique révèle :

- . des lésions de scléro-sidérose diffuses
- . et une singularité : un infarctus ischémique récent de l'anté-hypophyse, expliqué par l'hémorragie terminale.

*

* *



DISCUSSION

Le diagnostic d'hémochromatose est apparu évident :

- L'aspect clinique et l'évolution sont des plus significatifs,
- ainsi que l'élévation de la sidérémie aux dosages répétés, entre 264 et 302 gamma, nettement supérieure à la normale chez l'homme, qui est de 120 ± 60 gamma pour 100 cm³ de sérum (47).
- enfin, la scléro-sidérose diffuse est venue pour confirmer.

Qu'il s'agisse d'une hémochromatose idiopathique ne fait non plus de doute :

- La maladie a débuté tôt, l'hépatomégalie était connue dès l'âge de 20 ans.
- L'absence de toute intoxication éthylique est certaine.

Sans qu'il puisse être affirmé, le caractère héréditaire est probable : la mère du malade aurait été diabétique, un de ses frères serait mort de cirrhose bronzée. Il est certain, à l'heure actuelle, que l'hémochromatose idiopathique est une maladie génétique, retrouvée à des degrés divers parmi les ascendants, les descendants, la fratrie, parfois sous forme d'un trouble latent du métabolisme du fer (20).



Notre malade est un exemple d'une forme particulière d'hémochromatose idiopathique, décrite par ROYER de VERICOURT, sous le nom de syndrome endocrino-hépatocardiaque (49),

..."résultant de l'association des éléments suivants :

- aplasies endocriniennes multiples,
- hépatite chronique scléreuse,
- hémosidérose viscérale diffuse,
- insuffisance myocardique sévère.

"Il s'agit d'une entité morbide bien définie, s'apparentant à la cirrhose pigmentaire, dont elle résume un aspect particulier". (ROYER de VERICOURT) .

L'individualité de ce syndrome provient surtout de ce qu'il représente une forme juvénile d'hémochromatose ; dont la nature congénitale s'impose par la précocité de son apparition ; et dans laquelle l'atrophie gonadique domine.

Mais il relève aussi des formes longtemps compensées ; dans lesquelles la période des troubles n'apparaît qu'après la quarantaine. Le diabète est alors fréquent, l'atteinte myocardique latente se révèle brusquement. Ce fut le cas de notre malade.

Comme dans l'hémochromatose en général, les deux maîtres-symptômes sont la mélanodermie et la cirrhose.

LA MELANODERMIE

Elle était typique au premier examen. On ne peut préciser sa date d'apparition.

LA CIRRHOSE

La cirrhose avait les caractères habituels de la cirrhose pigmentaire :



précoce, mais longtemps bien tolérée. Dans les dernières années de son évolution ont été notées :

- des poussées de subictère,
- une hépatomégalie importante, (mais l'insuffisance cardiaque pouvait en modifier les caractères),
- une splénomégalie ; symptôme fréquent, retrouvé dans 20 à 60 % des cas,
- les épreuves fonctionnelles hépatiques : peu perturbées en octobre 1953, elles se sont altérées progressivement ; puis, brusquement, dans les derniers mois de la maladie (hyperbilirubinémie - chute du cholestérol estérifié, de l'albumine, avec inversion du rapport albumine sur globulines - hypergammaglobulinémie - chute du taux de prothrombine).

BENHAMOU - HARTMANN et FAUVERT (7) ont conclu d'une de leurs études que l'altération des épreuves fonctionnelles hépatiques est beaucoup plus fréquente qu'on ne le dit habituellement.

- l'hémorragie digestive terminale - accident rare (6 à 8 % des cas), - doit être rapportée à la fois aux troubles graves de la crase sanguine et à un accident authentique d'hypertension portale ; sans que l'on puisse affirmer la prépondérance de l'un ou l'autre facteur.

L'examen anatomique est typique : cirrhose hypertrophique annulaire à petits nodules. Elle est parenchymateuse, car la sidérose prédomine sur les hépatocytes. Le maximum de la surcharge pigmentaire de la sclérose et de la nécrose est péri-portal.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque avait tous les caractères d'une des formes évolutives décrite par HARVIER au cours des hémochromatoses. Cet auteur oppose aux formes aiguës et suraiguës les formes avec rémission prolongée (35).

Notre malade en est un exemple :



La déchéance myocardique s'est révélée tardivement, de façon brusque, à l'occasion d'une intercurrence saisonnière, par un oedème subaigu infectieux, et une première poussée d'insuffisance cardiaque.

Cet accident a été suivi d'une rémission de 4 ans et demi.

Puis le malade est entré en insuffisance cardiaque complète, après plusieurs poussées de moins en moins dociles à la thérapeutique.

La cardiopathie a été typique dans sa symptomatologie :

- insuffisance cardiaque globale congestive, avec assourdissement des bruits du coeur ;

- bruit de galop, carcinomégalie globale à la radio; d'importantes poussées d'oedème ;

- les différents électrocardiogrammes ont permis de suivre l'évolution des troubles électriques. Ils ont été d'abord transitoires et variables d'un tracé à l'autre, puis sont devenus définitifs. Il s'agissait de :

- . troubles du rythme, avec bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, le plus précoce ;

- . d'un microvoltage ;

- . d'anomalies de l'onde T, "stigmate le plus constant des cirrhoses pigmentaires" (HARVIER) : Les ondes T sont aplaties, diphasiques ou franchement inversées.

- les altérations histologiques étaient celles d'une dégénérescence myocardique, avec surcharge pigmentaire, terme préféré par HARVIER, à celui de myocardite pigmentaire.

Un fait est à noter :

L'existence d'une insuffisance coronarienne, qui n'a jamais eu d'autres symptômes qu'électriques : ischémie lésion transitoire, image de nécrose apicale sur les derniers tracés. L'examen nécropsique a découvert un infarctus postéro-diaphragmatique récent, et sans doute survenu dans les derniers jours.



L'ATTEINTE ENDOCRINIENNE

Retiendra toute notre attention.

L'INSUFFISANCE TESTICULAIRE

Au même titre que la cirrhose pigmentaire et l'insuffisance cardiaque, elle définit le syndrome endocrino-hépto-cardiaque.

Comme tous les autres symptômes de la maladie, l'insuffisance gonadique a été ici, lentement progressive.

Son apparition semble postérieure à la cirrhose et à la mélanodermie. Néanmoins, le malade n'avait pas d'enfant, ce qui laisse supposer une insuffisance génitale déjà ancienne.

Le degré de régression des caractères sexuels secondaires et de l'atrophie testiculaire ne permet pas de parler d'infantilisme réversif.

Ces formes tardives et d'évolution lente d'insuffisance génitale dans les hémochromatoses sont d'installation post-pubertaire ; mais la puberté est toujours incomplète et anormale. Puis l'involution se confirme généralement selon un ordre déterminé, ou parfois soudainement. La disparition de la libido est le signe le plus précoce, puis suivent la stérilité et les troubles de la spermiogénèse, l'impuissance, la dépilation, la féminisation des formes, l'atrophie du testicule et de la verge, aboutissant au tableau complet d'infantilisme réversif.

L'atteinte sexuelle est très diverse dans sa gravité selon la lenteur d'évolution du processus :

- Elle est presque constante, les cas où elle fait défaut sont exceptionnels. ALBEAUX-FERNET en signale un exemple (1). Mais, bien souvent, s'il n'y a pas de signe clinique flagrant, il y a déjà des altérations du spermogramme et de la biopsie testiculaire (GILBERT DREYFUS)

- Le tableau d'hypoandrisme avec juvénilisme, fait d'impuissance et de dépilation se retrouve dans 40 % (BOULIN) ou 100 % des cas (MARBLE et BAILEY).

- A un degré de plus, la régression des caractères sexuels secondaires



et la perte des fonctions génitales s'associent à une atrophie gonadique comme ce fut le cas chez notre malade.

- L'infantilisme réversif est le tableau le plus rare (1 cas sur 16)(17).

A l'opposé des formes tardives, l'insuffisance gonadique profonde est l'apanage des formes juvéniles, d'évolution rapide, de l'hémochromatose.

L'involution sexuelle est très souvent le premier symptôme.

Elle réalise, soit un état eunuchôïde, avec aplasie des gonades et absence de puberté, - soit un infantilisme réversif post-pubertaire.

De l'étude de ces cas est venue l'idée - à une époque où l'on ne disposait pas des dosages hormonaux, - que l'insuffisance gonadique pouvait être la cause de l'hémochromatose (de GENNES (23)).

Les 17-cétostéroïdes ont une double origine : testiculaire et surrénalienne. Leur dosage est un moyen bien imparfait d'explorer la fonction androgénique du testicule.

Il est maintenant bien établi que, dans les trois-quarts ou la totalité des cas (31) (37) (29) (1) (21), l'élimination urinaire de 17-cétostéroïdes est effondrée entre 2 et 4 mg/24 h. C'est un fait à attribuer plus à l'atteinte polyendocrinienne et au trouble métabolique de l'hémochromatose en général, qu'au déficit testiculaire en particulier. En effet, parfois un taux subnormal correspond à une atrophie testiculaire patente. C'est ce qui a été observé chez notre malade lors du premier dosage (16,2 mg/24 h).

Le taux de folliculine est, soit inférieur à la normale (moins de 10 gamma), chez l'homme (21), soit élevé comme dans notre cas (plus de 20 gamma) (Lab. du Pr JAYLE).

L'examen anatomique :

- est dominé par un fait très général : le testicule est la seule endocrine qui ne soit pas atteinte par l'infiltration pigmentaire ou seulement de façon minime (1 cas sur 8, MARBLE (44)), et alors toujours dans les territoires vasculaires (31).



- les altérations sont faites d'atrophie et de sclérose avec sélection lésionnelle entre la glande germinative et le tissu interstitiel. Par une série de ponctions-biopsies, Gilbert DREYFUS a démontré que les cellules de Leydig sont atteintes les premières, et toujours de façon dominante.

- puis apparaissent : des troubles de maturation de la lignée germinale, une aplasie des cellules de Sertoli, un épaississement de la paroi des tubes séminifères; selon le stade évolutif, il existe tous les intermédiaires entre des aspects plus ou moins normaux et une atrophie et sclérose complète de la glande : chez notre malade, les altérations allaient jusqu'à une disparition complète des cellules de Leydig, remplacées par de la sclérose. Les tubes séminifères, très épaissis, étaient réduits à leur syncytium sertolien, ce qui démontre un stade tardif.

- Dans l'ensemble, il y a un parallélisme assez étroit entre les altérations anatomiques et les signes cliniques d'hypogonadisme.

LE DIABETE

Est ici : d'apparition tardive, 23 ans après la constatation de l'hépatomégalie, chez un homme de 43 ans dont l'obésité est évaluée à 25 % du poids théorique.

Si les doses d'insuline nécessaires à équilibrer le diabète ont été élevées, jusqu'à 180 unités, durant les sept premières années de traitement, elles n'ont jamais atteint ou dépassé la limite de 200 unités par jour, qui définit, arbitrairement il est vrai, l'insulino-résistance (AZERAD).

L'évolution s'est faite sans poussée d'acido-cétose et sans complications dégénératives.

Nous aurons l'occasion d'insister sur la signification à donner à la baisse rapide des besoins en insuline dans les derniers mois de la maladie.

Le diabète, dans l'hémochromatose, a habituellement ces caractères :

- apparition, 15 à 20 ans après le premier symptôme de la maladie, hépatomégalie ou mélanodermie en règle ; à un âge de 47 ans en moyenne (AZERAD).

- l'obésité est un facteur favorisant, ou une simple coïncidence.

- L'existence d'antécédents héréditaires est maintenant établie (20). La tare se signale souvent par un diabète familial. Il ne peut être affirmé avec certitude dans cette observation, mais il est très probable.

Il est une idée encore répandue : le diabète de l'hémochromatose est grave, évolutif, insulino-résistant (BOULIN) .

En fait :

- la dose d'insuline nécessaire à équilibrer un diabète est très variable, dépend de nombreux facteurs qui nous échappent, et un diabète très bien toléré peut demander des doses élevées d'insuline.

Les poussées d'acido-cétose qui définissent la gravité répondent elles aussi à un mécanisme inconnu. Elles sont souvent la rançon d'une erreur thérapeutique ou de l'insouciance du malade, et peuvent aussi bien venir compliquer fortuitement un diabète considéré comme bénin.

Les complications dégénératives qui définissent la gravité sont la conséquence de l'ancienneté du diabète ; dans l'hémochromatose, elles sont rares, puisque c'est un diabète tardif.

"Rien n'autorise à admettre que le diabète bronzé soit plus sévère, plus insulino-résistant que le diabète ordinaire" (AZERAD) ; seulement, il est comme lui susceptible de toutes les incartades, s'il n'est pas suivi et traité avec compétence. C'est une complication en général tardive, mais souvent révélatrice, et non le principal danger de la maladie.

Et cependant, il est certains cas où le diabète est d'installation brutale, d'emblée grave et conduisant vite au coma (17).

A l'opposé, il est souvent latent, révélé par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée ; c'est le cas fréquent des syndromes endocrino-hépto-cardiaques, décrits chez des hommes jeunes. M. MAILL... est un exemple d'une forme d'évolution prolongée de ce syndrome. Le diabète a eu le temps de se constituer, alors que chez les sujets morts d'insuffisance cardiaque dès les premières années de la maladie, le diabète est resté latent. Si bien que sa fréquence est diversement appréciée : la moitié, les deux tiers ou la quasi-totalité des cas, selon les auteurs (10) (4) (17).

La scléro-sidérose du pancréas est la cause du diabète, sans qu'il soit toujours possible d'établir une concordance entre les faits cliniques et la gravité des altérations anatomiques. Deux faits dominent : la sclérose inter ou intra-lobulaire intense et l'infiltration pigmentaire; l'atrophie des îlots de Langerhans dans au moins 80 % des cas. Cependant, les îlots de Langerhans représentent la partie la moins tatouée de la glande.

Par analogie avec l'effet diabétogène bien connu d'hormones antéhypophysaires (S.T.H.), et du cortex surrénal (glyccorticoïdes), il a été soutenu l'hypothèse selon laquelle le diabète trouverait son origine dans l'atteinte des autres endocrines. En fait, le déficit surrénalien et hypophysaire aurait plutôt tendance à améliorer un diabète et les altérations anatomiques du pancréas sont éloquentes.

Actuellement, il est généralement admis que la scléro-sidérose du pancréas est la cause directe du diabète. Elle n'est sans doute pas exclusive : le métabolisme des hydrates de carbone, la glycorégulation doivent se trouver déviés par l'insuffisance hypophysaire et surrénalienne - et le diabète s'en trouve modifié d'autant. Il reste que l'explication complète du diabète - qui en est un symptôme - ne sera trouvée qu'avec celle de l'hémochromatose.

L'INSUFFISANCE THYROÏDIENNE

Elle est restée fruste dans ses symptômes cliniques. Néanmoins, l'abaissement du métabolisme de base, et surtout une fixation d'iode radio-actif tombée à moins de 3 % à la première heure apportent la preuve d'un déficit profond.

Le fait est particulier au syndrome endocrino-hépto-cardiaque. Y sont souvent notés : la sécheresse de la peau, la dépilation, l'aspect juvénile de la chevelure, l'abaissement du métabolisme de base, l'atrophie thyroïdienne profonde à l'examen anatomique, souvent aussi intense que celle du testicule (49).

A l'inverse, en dehors de cette forme particulière d'hémo-chromatose idiopathique, l'insuffisance thyroïdienne y est un symptôme inconstant et acces-

soire, souvent négligé.

- A part deux extrêmes : une observation de myxoedème (53), et une autre plus récente de maladie de Basedow chez une femme (1), il n'existe que peu de symptômes cliniques.

- Dans la grande majorité des cas, lorsque les investigations ont été faites, le métabolisme de base (4 cas sur 5 pour DECOURT, 4 fois sur 4, ALLEAUX-FERNET), l'épreuve de fixation de l'iode radioactif (5 fois sur 5, DECOURT - 4 fois sur 4, ALBEAUX-FERNET), sont jugés normaux. Il est vrai que les techniques et les chiffres donnés comme référence sont variables.

- Cependant, la discrétion des symptômes contraste avec la fréquence de la sclérose, l'importance de la surcharge pigmentaire des cellules de l'épithélium alvéolaire. Cette dissociation a suggéré un déséquilibre hormonal fonctionnel indépendant des altérations histologiques (32). L'épreuve à la thyroestimuline améliorant la fixation d'iode ¹³¹, tend à le montrer (de GENNES).

Un fait est particulier à l'observation rapportée : l'existence d'un goître adénomateux hypo-fonctionnel, médiastinal antérieur. Il appellera une remarque sur le fonctionnement hypophysaire.

L'INSUFFISANCE SURRENALIENNE

a les caractères frustes et dissociés très habituels dans les hémochromatoses et dans le syndrome endocrino-hépatocardiaque.

Les symptômes en sont difficiles à regrouper, car ils relèvent aussi des autres insuffisances glandulaires :

- La mélanodermie était typique ; classiquement, d'un gris ardoise, avec un reflet métallique qui ne peut tromper. Elle respecte les muqueuses dans 80 % des cas. Il est sans doute abusif de la ranger parmi les signes d'insuffisance surrénale. La pathogénie de la mélanodermie se réduit encore à des hypothèses : insuffisance surrénalienne, hyperfonctionnement hypophysaire compensateur, déséquilibre oestrogéno-androgénique, origine purement carencielle ou sympathique. Mais la mélanodermie de l'hémochromatose a provoqué bien des confusions diagnostiques avec la maladie d'Addison. Elle peut prendre les principaux caractères de la pigmentation addisonienne, sauf l'aspect de la main, qui est un bon argument différentiel.

- Les autres symptômes sont tous différents de ceux de l'insuffisance surrénale addisonienne (1) :

. l'asthénie ne s'accompagne jamais de la typique fatigabilité à la répétition de l'effort.

. il n'existe pas de crise d'insuffisance surrénale aiguë et les bilans hydro-électrolytiques restent normaux.

. la pression artérielle est basse, mais jamais inférieure à 110 ou 120 mm Hg de maxima.

. le traitement substitutif par la désoxycorticostérone n'a nullement l'action spectaculaire constatée dans la Maladie d'Addison.

L'exploration fonctionnelle statique donnant des résultats dissociés, correspond bien aux faits cliniques :

- Le taux des 17-hydroxycorticoïdes peut être normal, comme ici ; le plus souvent, modérément abaissé entre 2,5 et 4 mg/24 h ; rarement effondré entre 0,5 et 1 mg ; contrairement à ce qui est observé dans les cirrhoses alcooliques, le taux des corticoïdes réducteurs est généralement normal dans l'hémochromatose (52).

- Au contraire, l'abaissement du taux des 17-cétostéroïdes est constant, profond, des chiffres de 1 à 3 mg par 24 h sont des plus fréquents ; abaissement de plus des deux tiers du total ; car, à l'insuffisance surrénale s'ajoute ici une insuffisance testiculaire.

Cependant, un déficit surrénalien complet, typiquement addisonien, est rare, mais a été signalé : FIESSINGER et LAURENT, ACHARD et LEBLANC, BOULIN (10) de GENNES (28) et ODDO (). Mais, dans cette dernière observation, la présence d'une tuberculose pulmonaire, complication du diabète, suggère plutôt une association d'hémochromatose avec Maladie d'Addison.

Les lésions anatomiques de la cortico-surrénale apparaissent des plus constantes ; d'une scléro-sidérose intense à une infiltration pigmentaire discrète, mais prédominant toujours ou uniquement localisée à la zone glomérulée (28)(44) (52).

L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

L'étude de l'insuffisance hypophysaire permet de tirer les conclusions sur le déficit pluri-endocrinien, et en premier lieu gonadique : les corrélations qui existent entre le fonctionnement de l'hypophyse et celui des autres endocrines rendent difficile et arbitraire de les dissocier.

Deux faits sont particuliers à l'observation que nous rapportons :

- l'insuffisance hypophysaire y semble tardive et ne s'est complétée que dans les derniers mois de l'évolution ;
- l'existence d'un infarctus ischémique identique à celui décrit au cours du syndrome de Sheehan.

Tout au long de l'évolution, l'hypophyse semblait saine, même hyperfonctionnelle. Ce n'est que lors de l'avant-dernière hospitalisation, en septembre 1960, que se manifeste un déficit hypophysaire profond et d'installation rapide ;

- L'aspect du malade s'était modifié de façon frappante : le teint éclairci - la dépilation plus marquée - l'état général, l'asthénie s'était singulièrement aggravés.

- Inopinément, le diabète s'était amélioré, ne demandant plus que 20 unités d'insuline par jour pour être équilibré de façon stable, avec une glycosurie nulle ; alors que 4 mois auparavant, 130 unités étaient encore nécessaires.

- Les dernières explorations ont révélé :

- . la chute de moitié (3,4 et 4,1 mg) du taux des 17-hydroxycorticoïdes, alors que des chiffres de 8,4 mg en moyenne avaient été constamment retrouvés aux dosages antérieurs.

- . la fixation d'iode 131 était tombée à 3 % à la première heure.

- . surtout, le taux de F.S.H. urinaire s'était brusquement effondré à moins de 3 unités-souris, alors qu'auparavant il était compris entre 25 et 50 .

DISCUSSION

Cependant, ces constatations sont insuffisantes pour avancer que l'insuffisance hypophysaire n'est survenue qu'en dernier lieu; et que le déficit pluri-endocrinien - manifesté bien antérieurement - a une tout autre origine.

A l'heure actuelle, l'exploration fonctionnelle de l'ante-hypophyse se résume au dosage de gonadotrophines urinaires (F.S.H.). Ce test, pourtant très précieux, mérite bien des critiques :

Le taux de "F.S.H." mesure, en fait, l'action synergique des deux gonadotrophines connues : folliculo-stimulating Hormon (F.S.H. proprement dit), interstitial cells stimulating hormon (I.C.S.H.) . Il a été encore impossible de faire correspondre ces deux actions à deux protéines distinctes (55). Un dosage spécifique est possible, mais n'est pas de pratique courante.

C'est un test biologique dont les résultats s'expriment en unités-souris: plus petite quantité de l'extrait urinaire qui provoque l'augmentation de 100 % du poids de l'appareil tubo-ovarien de la souris par rapport aux animaux témoins. Fatalement, une telle appréciation comporte bien des incertitudes.

Le taux dans les urines est faible, variable. Le métabolisme intermédiaire de l'hormone est mal connu.

Dans sa technique, le dosage est gêné par des parasites et des artéfacts.

Les chiffres donnés pour normaux varient dans de larges proportions. Chez l'homme, 5 à 25 unités-souris (HENRY), ou 20 à 40 en moyenne, avec des extrêmes entre 7 et 105 unités (ALBEAUX-FERNET).

Puisque le taux de F.S.H. n'est pas un argument suffisamment sûr, il est possible de rendre compte des rapports entre l'hypophyse et le déficit pluri-endocrinien par trois hypothèses :

1) - L'insuffisance hypophysaire est dans l'hémochromatose la cause directe du déficit de toutes les autres endocrines, hypothèse généralement soutenue, notamment par Gilbert DREYFUS, sur des arguments formels :

- l'abaissement du taux de F.S.H. inférieur à 5 ou 7 unités-souris, est considéré comme la règle et retrouvé 4 fois sur 5 dans l'étude de Gilbert DREYFUS (31). Dans le seul cas où le taux de F.S.H. était normal, le testicule était indenne.

- les résultats du test à la gonado-trophine chorionique prouvent que l'atteinte du testicule, dans un premier temps du moins, est uniquement fonctionnelle.

- sa technique consiste à injecter 20 000 à 75 000 unités au total, à raison de 1 500 à 10 000 par jour, durant plusieurs jours, semaines ou mois;

- l'amélioration clinique est souvent des plus nettes, la repousse des poils est la plus significative ;

- l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes se trouve multipliée par 2 ou 3, de façon tardive, le 2ème jour, mais prolongée jusqu'au 5ème jour.

Par contre, l'élévation du taux des 17-hydroxycorticoïdes est brève, fugace et discrète (36).

- les réponses négatives, comme ce fut le cas chez M. MAILL... sont expliquées par une atrophie testiculaire devenue irréversible. Il est vrai aussi que les injections n'ont pas été suffisamment prolongées.

- l'aspect histologique du testicule surtout, apporte les meilleurs arguments : les lésions sont toujours diffuses, monomorphes, touchant au même degré la totalité de la glande, comme dans les atteintes secondaires.

- la précocité, la prédominance de l'atrophie des cellules de Leydig laissent bien supposer un déficit primaire en I.C.S.H. Il existe un net contraste entre l'infiltration pigmentaire toujours minime et même nulle du testicule et la surcharge ferrique presque constante et souvent intense de l'hypophyse. Mais il est de moins en moins certain que l'infiltration ferrique provoque, à elle seule, les altérations tissulaires.

L'atteinte associée des autres endocrines enfin, est habituellement plus fonctionnelle qu'organique :

- de la thyroïde : le résultat des épreuves à la T.S.H. faites dans certains cas le suggère ;

- de la cortico-surrénale : lorsque la relance par perfusion lente d'A.C.T.H. est positive (5 fois sur 7, DECOURT - 4 fois sur 7, ALBEAUX-FERRET), soit de façon significative, immédiate et ample, le plus souvent; soit plus rarement retardée et d'amplitude réduite; comme pour le résultat du test à la gonadotrophine chorionique, une dissociation très fréquente est observée entre l'élévation des 17-cétostéroïdes, toujours la plus nette, et celle des 17-hydroxycorticoïdes, beaucoup plus modeste ou nulle. Ceci est assez commun aux hypocorticismes secondaires à une insuffisance anté-hypophysaire.

Tous ces faits exposés concorderaient avec ce qui a été observé chez

notre malade. Mais l'élévation du taux des F.S.H., retrouvée à plusieurs reprises, doit faire rechercher d'autres explications :

2) -- La deuxième hypothèse : l'insuffisance testiculaire était primitive, libérant de leur frein la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, tant du moins que les altérations anatomiques progressives permettaient à l'hypophyse d'être fonctionnelle.

Des faits militent en ce sens :

- L'existence d'une gynécomastie.

Elle est signalée dans plusieurs observations de cirrhose bronzée et de syndrome endocrino-hépto-cardiaque (49), (mise sur le compte des multiples perturbations endocriniennes).

Les gynécomasties, d'étiologie des plus diverses, seraient toutes la conséquence d'un déséquilibre hormonal et de l'action d'un facteur diencéphalo-hypophysaire (de GENNES et BRICAIRE) (30).

Trois facteurs hormonaux agissant en synergie sont nécessaires à la croissance mammaire ; oestrogènes, progestérone et prolactine. Dès lors, une gynécomastie peut être la conséquence :

. soit d'une hyperoestrogénie :

Dans les insuffisances hépatiques, les oestrogènes se trouvent en excès, car ils ne sont plus catabolisés par le foie. On connaît les gynécomasties des cirrhoses.

. soit d'un déséquilibre oestrogéno-androgénique, par chute du taux d'androgène et élévation relative de celui des oestrogènes. C'est le cas des insuffisances testiculaires sous toutes leurs formes. D'ailleurs, chez notre malade, le taux de folliculine était élevé (25 unités gamma), en face de l'effondrement des 17-cétostéroïdes.

Dans une cirrhose pigmentaire avec infantilisme, deux causes concourent à la constitution d'une gynécomastie : l'insuffisance hépatique et l'insuffisance testiculaire. Mais ces explications sont insuffisantes : il a été observé, notamment, un rapport oestrogéno-androgénique normal dans bien des cas de gynécomastie ; et des cas de gynécomasties sans hyper-oestrogénie.

L'action d'un facteur diencéphalo-hypophysaire est nécessaire.

Il est soupçonné sur un faisceau d'arguments :

Arguments cliniques : gynécomasties de certaines formes diencéphalo-hypophysaires de la Maladie de Basedow, de méningo-encéphalite, d'atteinte des noyaux gris de la base ou sus-tubériens, après traumatisme ou choc émotionnel, etc... ; ou chaque fois que l'excrétion de gonadotrophines est augmentée ; chorio-épithéliomes, gynécomastie pubertaire, insuffisance testiculaire primitive.

Arguments expérimentaux : atrophie mammaire après hypophysectomie.

"Il semble que toutes les gynécomasties soient dues à une hyperactivité hypophysaire, primaire ou secondaire, quelle que soit la perturbation primitive" (de GENNES - BRICAIRE).

Que la gynécomastie soit unilatérale n'est pas pour surprendre ; il en est ainsi dans 80 % des cas (WEILLZ - KUHNE), même 90 % des cas (IMPALLO-REMI - RAMBERT). La constitution d'une gynécomastie résulte de l'action hormonale et di-encéphalo-hypophysaire et de la réponse de la glande. L'effet dépend des possibilités locales, tissulaires, encore imprécises mais certaines. MARAÑON a suggéré une prédisposition génétique féminine gauche de tout l'organisme, pour que les gynécomasties soient si fréquentes de ce côté.

Un autre argument en faveur d'une hyperactivité hypophysaire, du moins temporaire, est apporté par la présence du goître. "Le goître apparaît aujourd'hui comme la conséquence d'une stimulation excessive de la thyroïde par l'hormone thyroïdienne (T.S.H.), libérée de son frein du fait d'une diminution de la mise en circulation de l'hormone thyroïdienne". "(Les) raisons tiennent en un mot : l'impossibilité d'une synthèse normale de l'hormone thyroïdienne" (E. AZERAD). Les études faites jusqu'à présent ne permettent pas de dire dans quelle mesure l'homonogénèse thyroïdienne est perturbée dans l'hémochromatose. L'insuffisance thyroïdienne fruste ou manifeste le laisse supposer.

D'autres arguments sont tirés de la littérature :

- Dans quelques observations, l'involution gonadique était patente, et cependant la sécrétion de gonado-trophines normale ou élevée : 25-50, jusqu'à 96 unités-souris. Trois exemples en sont donnés dans une étude d'ALBEAUX-FERNET (1), dont un syndrome endocrino-hépto-cardiaque, 4 cas retrouvés dans une statistique de JUSTIN BESANÇON (38), 1 cas dans une autre de CONTE et RISTELHUEBER (17). En outre, il faut rappeler que, dans les premières observations de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie, l'hypophyse est retrouvée saine et seulement tatouée de pigment. Une atrophie testiculaire ne correspond pas toujours à une involution hypophysaire.

Mais cette façon d'expliquer les faits - par une insuffisance testiculaire primitive et un hyperfonctionnement hypophysaire réactionnel - néglige que les fonctions de l'hypophyse sont trop multiples, complexes et encore mal connues, pour être appréciées de façon globale sur quelques-uns de leurs effets.

3) - La troisième hypothèse :

- L'insuffisance hypophysaire est primitive, mais restée longtemps incomplète, n'intéressant électivement que certaines trophines.

- Le chiffre normal ou élevé de F.S.H. n'est qu'une apparence. Puisqu'il représente l'action synergique de deux hormones, la production excessive de l'une peut masquer le déficit de l'autre; et en est peut-être la conséquence.

- L'exaltation de certaines fonctions hypophysaires, expliquant goître et gynécomastie, reste compatible avec un déficit isolé en I.C.S.H., rendant compte à la fois de l'involution gonadique et pour une part, de l'insuffisance cortico-surrénale associée. En effet, I.C.S.H. stimule la sécrétion androgène du testicule, et peut-être aussi, du cortex surrénal. Ainsi :

- . le taux des glycocorticoïdes est resté normal (18,4 mg en moyenne) ;
- . à l'opposé, le taux global des 17-cétostéroïdes est profondément abaissé, plus que dans une insuffisance testiculaire isolée.

Le test à la dexaméthasone - et la métopyrone (56) - rendrait compte plus exactement de ce qui revient au testicule et à la surrénale.

Les méthodes de fractionnement ont révélé une chute à 0,5 mg par 24 heures de l'élimination urinaire de déhydro-épiandrostérone, qui est, avec l'11-androstanolone, un métabolite exclusivement surrénalien.

L'atrophie des cellules de Leydig est un fait indiscutable, presque constant, retrouvé à des degrés divers selon la rapidité de l'évolution. Il vient prouver le déficit hypophysaire, et particulièrement en I.C.S.H.

4) - En définitive, chez notre malade, l'insuffisance hypophysaire a été progressive :

- d'abord elle a été incomplète : le déficit en I.C.S.H. aurait été le premier en date ; la chute précoce des androgènes surrénaliens (dès mars 58) n'en apporterait qu'une preuve indirecte ; puisque la mesure du taux des gonadotrophines urinaires n'est pas spécifique. La conséquence en a été une atrophie précoce des cellules de Leydig.

L'hyperactivité des autres fonctions hypophysaires, libérées de leur frein, a entraîné la constitution de la gynécomastie, du goître, l'élévation du taux de F.S.H.

- puis, peu à peu, le déficit s'est aggravé, et brusquement devient complet dans la dernière année ; comme en témoignent les modifications frappantes du tableau clinique, l'effondrement du taux de F.S.H. à moins de 3 unités-souris. Les graves altérations anatomiques de l'antéhypophyse, faites de surcharge pigmentaire, de dégénérescence cellulaire et de sclérose, concordent avec les constatations cliniques.

Il est difficile d'affirmer que l'atrophie testiculaire ait été primitive ou secondaire : peut-être les deux à la fois, atteinte primitive accélérée et aggravée par l'insuffisance de gonadotrophines.

5) - Il reste à discuter de l'infarctus ischémique de l'antéhypophyse, découvert à l'autopsie.

C'est une singularité de l'observation :

- le cas est rare, mais cependant déjà signalé. HEDINGER en rapporte deux exemples, chez deux malades morts également d'une hémorragie digestive.

- il faut distinguer entre la destruction de l'antéhypophyse par un infarctus ischémique, comme ici, et la destruction par une nécrose complète, stade ultime de la sidérosclérose (40), plus fréquente.

Quelle peut être la place de cet infarctus ischémique découvert chez notre malade ?

L'histologie est formelle : la nécrose était récente et datait, tout au plus, de deux à trois jours ; car un remaniement diapédétique marquait une certaine évolution (Dr TABARRA, Lab. Central Hôpital BEAUJON, Service Pr ORCEL).

La nécrose hypophysaire n'a pas pu avoir de manifestations cliniques. Elle est seulement la conséquence de l'hémorragie digestive survenue six jours avant la mort. En dehors de la nécrose ischémique terminale, les altérations cellulaires, la scléro-sidérose très importante, expliquent suffisamment le déficit hypophysaire observé dans les derniers mois de la maladie.

L'hémorragie du post-partum est la seule étiologie du syndrome de Sheehan. Cet auteur signale un parallélisme assez étroit entre l'importance du collapsus et de l'hémorragie et l'étendue de la lésion hypophysaire.

Toute hémorragie, en dehors de la puerpéralité, est capable de provoquer un infarctus ischémique, lorsqu'elle est abondante.

- En pathologie et en traumatologie, les causes d'hémorragie importante sont des plus nombreuses, et cependant l'infarctus ischémique analogue au syndrome de Sheehan est une rareté.

- Pour que l'infarctus se produise, il faut que l'hypophyse soit rendue très fragile pour une raison quelconque :

Pour le syndrome de Sheehan, l'épuisement de l'hypophyse en fin de grossesse, explique les conséquences anatomiques de l'hémorragie brutale.

Au cours des hémochromatoses, la scléro-sidérose est une cause sans doute déterminante : Chez notre malade, l'infarctus n'était pas unique, mais fait de

petits foyers multiples, d'âge un peu différent, car quelques-uns d'entre eux étaient déjà le siège d'un remaniement diapédétique, alors que d'autres étaient tout récents. On peut avancer une hypothèse : la chute du débit sanguin, conséquence de l'hémorragie digestive, a entraîné une ischémie dans les territoires des vaisseaux les plus atteints par la sclérose ; d'où les foyers multiples et d'âge un peu différent.

Nous pouvons conclure que l'infarctus ischémique de l'antéhypophyse n'est pour rien dans le tableau d'insuffisance poly-endocrinienne observé chez notre malade. L'accident a été bien trop tardif, et n'a eu que des conséquences anatomiques.

Cependant, l'exemple de notre malade pourrait être utile, pour discuter de la pathogénie du syndrome décrit par Sheehan, et peut-être pour en élargir la définition clinique.

*
* *

C O N C L U S I O N

Nous avons observé un cas d'hémochromatose idiopathique, de symptomatologie complète, avec diabète et insuffisance cardiaque.

Il s'agissait d'une forme d'évolution lente du syndrome endocrino-hépatocardiaque.

Le riche tableau endocrinien s'est complété en trois stades :

1) - Dans un stade initial, l'insuffisance endocrinienne était avant tout testiculaire. Durant cette première période, l'existence d'une gynécomastie et d'un taux élevé de F.S.H. (contrôlé par plusieurs dosages), semblait témoigner de l'intégrité et même d'un hyperfonctionnement hypophysaire.

2) - Dans un stade plus tardif, à l'hypogonadisme s'associent des signes indiscutables d'insuffisance hypophysaire antérieure :

- . chute du taux de la F.S.H. à moins de trois unités-souris ;
- . effondrement de la fixation d'iode radio-actif ;

• amélioration du diabète avec des besoins en insuline qui s'abaissent de plus de cent trente unités, à vingt unités par jour.

3) - Le stade ultime, purement anatomique, est celui d'une nécrose hypophysaire antérieure, analogue à celle décrite au cours du syndrome de Sheehan. Elle a été consécutive à l'hémorragie digestive terminale.

Nous avons fait une courte revue de l'atteinte endocrinienne au cours de l'hémochromatose, pour signaler les analogies et les différences avec ce que nous avons constaté.

En tirant les arguments de la littérature, nous avons discuté l'origine de l'hypogonadisme chez notre malade. Trois hypothèses ont été confrontées :

1) - L'insuffisance testiculaire est secondaire à l'insuffisance hypophysaire. Si l'on envisage l'hypopituitarisme dans sa forme globale, associant l'insuffisance de toutes les stimulines, cette hypothèse est apparue insoutenable dans notre cas.

2) - L'insuffisance testiculaire est primitive. L'atteinte hypophysaire lui est postérieure. Cette hypothèse expliquerait l'augmentation du taux de F.S.H. et l'existence d'une gynécomastie.

3) - L'insuffisance testiculaire est secondaire à un déficit hypophysaire, mais incomplet et dissocié, intéressant surtout la sécrétion d'I.C.S.H., alors que celle des autres stimulines était normale ou même augmentée : tout au moins à un stade précoce.

Enfin, nous discutons brièvement de la place de la nécrose hypophysaire dans le tableau d'insuffisance endocrinienne.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. GILBERT-DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

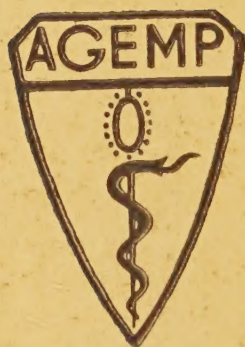
- 1 - ALBEAUX-FERNET, J. CHABOT et J.D. ROMANI - Atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (Etude de 6 cas) - Sem. Hôp. Paris, 14 juillet 1961 - p. 2 237
- 2 - M. ALBEAUX-FERNET et J. CHABOT - Exploration fonctionnelle de l'hypophyse E.M.C. - Glandes endocrines - 10 017 D10 - 4 - 1961 p.5.
- 3 - J. ANDRE - Démembrement des hémochromatoses - Rev. Int. Hép. - 11-2 1961, p. 113.
- 4 - AZERAD - Le diabète bronzé - Sem. Hôp. - 26 fév. 1954 B 25 .
- 5 - AZERAD E. - Anatomie Physiologie de la glande mammaire - E.M.C. - Gynécologie - II - 810 - A 10 - p. 4, juin 1956.
- 6 - AZERAD E. - Goître - E.M.C. - Glandes endocrines (à paraître en 1962) .
- 7 - J.P. BENHAMOU - L. HARTMANN - R. FAUVERT - Le fonctionnement du foie dans l'hémochromatose - Rev. Int. Hépatol. - n° 1 - 1955 p.13.
- 8 - F. BESANÇON et L. De GENNES - DELARUE et OUMANSKY - Cirrhose pigmentaire avec infantilisme ; insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 10 juin 1932 - p. 967.
- 9 - P. BOULET - J. MIROUZE - P. EBJON - M. NAVARRO et M. DANAN - Hypopituitarisme et diabète sucré - Sem. Hôp. 4 mars 60, p. 667.
- 10 - R. BOULIN - Etude statistique sur 70 cas de diabète bronzé - Presse Médicale, n° 24 - 1945, p. 326 .
- 11 - R. BOULIN et BAMBERGER J. - L'hémochromatose familiale - Sem. Hôp. Paris, n° 63 - 1953 p. 3 153 .

- 12 - CACHERA R. et DARNIS F. - Rapport entre pancréas et foie dans les hémochromatoses - Rev. Int. Hép. VI - 2 - 1956 - p. 163 (94 - 116).
- 13 - Paul CARNOT et Jacques CAROLI - Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 18 juin 1937 p.929.
- 14 - J. CAROLI et J. ESTEVE - Le foie dans les hémochromatoses - Sem. Hôp. Paris, 26 fév. 54 - B 19 .
- 15 - CLAUDE et SOURDEL - Hémosidérose viscérale et insuffisance pluri-endocrinienne - Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1912 p. 32 .
- 16 - A. CLERC - BASCOURRET - R. ANDRE - Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du cœur. - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 5 juillet 1935 - p. 1 229
- 17 - Michel CONTE - J. RIOTELHUEBER - C. JULIEN - A. LECLERC - Les hémochromatoses idiopathiques à propos de 16 observations - Sem. Hôp. Paris - 12 fév. 1959 - p. 465.
- 18 - F. DARNIS - Les hémochromatoses - Rev. Int. Hépatol. N° 1 - 1955 - p.63 .
- 19 - F. DARNIS - Hémochromatose idiopathique familiale - Rev. Prat. T. VIII - 11 octobre 1958 - p. 2 985 .
- 20 - Robert DEBRE - Aspects familiaux de la cirrhose bronzée - Sem. Hôpt. Paris 26 juin 1954 - B 145 .
- 20bis - DEBRE R. - SHAPIRA G. - DREYFUS J.C. et Mme F. SHAPIRA - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1952 - N° 18-19 - p. 665 .
- 21 - J. DECOURT - J.P. MICHARD - Les troubles endocriniens dans l'hémochromatose A propos de 8 observations - Rev. Fr. d'End. clinique - II - 2 - Mars-avril 1961 - p.125.
- 22 - DUBARRY J. et RIVIERE J. - Cirrhose et glandes endocrines - Rev. Int. Hép. n° 2 - 99 . 1951 .
- 23 - L. de GENNES - DELARUE - ROYER de VERICOURT - Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1935 p. 1 088 .
- 24 - L. de GENNES - J. DELARUE - ROYER de VERICOURT - Le syndrome endocrino-hépatocardiaque - La Presse Médicale - 7 mars 1936 p. 377.

- 25 - L. de GENNES - A. GERMAIN - Sur deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et défaillance cardiaque - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - Séance du 18 oct. 1940, p. 665 .
- 26 - L. de GENNES - J. DELARUE - A propos du syndrome endocrino-hépto-cardiaque - Ann. Endocrin. 1942 - p. 162 .
- 27 - L. de GENNES - D. MAHOUDEAU - BRICAIRE - Cirrhose pigmentaire avec troubles endocriniens - Action de la testostérone - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 6 octobre 1944 - p. 336.
- 28 - L. de GENNES - Les Aspects endocriniens des cirrhoses bronzées - Rev. Int. Hépatol. I - 1952 p.30 (94 - 116).
- 29 - L. de GENNES - B. MATHIEU de FOSSEY - Le syndrome endocrinien dans la cirrhose bronzée - Rev. Int. Hép. n° 9 - 1959 - p. 311 .
- 30 - De GENNES - H. BRICAIRE - Les gynécomasties - in : La Fonction endocrine du testicule - Masson éditeur.
- 31 - GILBERT-DREYFUS et J.C. SAVOIE - L'insuffisance testiculaire dans l'hémochromatose (à propos de 14 cas) - Sem. Hôp. Paris, 14 octobre 1954 - p. 3 521 .
- 32 - G. GIRAUD - P. CAZAL - A. LEVY - H. LATOUR - Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée - Rev. Int. Hépat. N° 5 - II - 1952.
- 33 - GRANICK - Iron metabolism and hémochromatosis - Bull. N.Y. Acad. of Medicine - 25 - 403 - 1949 -(91-186).
- 34 - V. HANOT - A. CHAUFFARD - Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré - Revue de Médecine - Tome II - mai 1882 p.385.
- 35 - P. HARVIER et DI MATTEO-Manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires - Ann. de Médecine 51 - 1950 p.101 (33-217) .
- 36 - MAX F. JAYLE - R. SCHOLLER - Action des gonadotrophines chorioniques sur l'excrétion des 17-cétostéroïdes chez l'homme - In : La Fonction endocrine du testicule - 1957 - Masson éditeur.
R. HENRY : Renseignements fournis par les gonadostimulines urinaires - id -
- 37 - L. JUSTIN BESANÇON - H.P. KLOTZ - P. BARBIER et VILLIAUMEY - L'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpit. Paris - 17 mars 1950 p.415 .

- 38 - L. JUSTIN BESANÇON - M. LAMOTTE - S. LAMOTTE-BARILLON - M. GRIVAUX -
R. DEVIL et E. DI PRISCO - A propos des hémochromatoses - Rev. Méd. fran-
çaise - Déc. 1960 - p.491 .
- 39 - M. LABBE - BOULIN - AZERAD - UHRY - Diabète bronzé avec infantilisme tar-
dif : syndrome hépato-pancréato-génital - Bull. et Mém. Soc.
Méd. Hôp. Paris - 27 mars 1931 - p. 512 .
- 40 - Marcel LABBE et MIRCEA PETRESCO - Cirrhose pigmentaire et diabète bronzé -
Annales d'Anatomie Pathologique - N° 7, juillet 1932.
- 41 - M. LABBE - R. BOULIN - P. UHRY - Diabète bronzé avec infantilisme tardif,
La Presse Médicale - N° 27 - 1er avril 1936 - p. 537 .
- 42 - J. LUBETZKI - J. GHATA - E. AZERAD - Path. Biol. octobre 1958 p.1 523 .
- 43 - H. MAMOU - J. GRIMBERT - A. SAMAMA - Signification clinique des Gynéco-
masties - Sem. Hôp. Paris, 30 juillet 1950 p. 2 725 .
- 44 - MARBLE A. - BAILEY G.G. - Hémachromatosis - The Am. Journal of Méd.
N° 5 - novembre 1951 - p. 590 .
- 45 - J. MIROUZE - Diagnostic anatomique dans les hémochromatoses - Rev. Prat.
VIII - 11 oct. 1958 -p. 3 019 .
- 46 - J. PIRART - Métabolisme du fer et du cuivre : action des chélateurs et
possibilités thérapeutiques dans la maladie de Wilson et
l'hémochromatose - Path. Biol. vol. 9-10 - Mai 1961 - p. 1 157.
- 47 - Michel POLONOVSKI - Georges SHAPIRA - J.C. DREY FJS - Métabolisme du fer
au cours des cirrhoses bronzées - Sem. Hôp. Paris - 26 juin
1954 - p. 150 .
- 48 - W.F. ROGERS - Familial hemochromatosis with commentary on adrenal func-
tion in hemochromatosis - Am. J. Med. 220 - nov. 1950 - p. 530.
- 49 - ROYER de VERICOURT - Le syndrome endocrino-hépatomyocardique - Thèse de
Paris - 1935.
- 50 - H.L. SHEEHAN - (90-503) The Lancet : 19 sept. 1940 - p. 2 - 321 .
(90-502) Irish J. Med. Sci. Juin 1948 - 270 p. 241-255.
- 51 - H.L. SHEEHAN - M. ALBEAUX-FERNET - L'hypopituitarisme par nécrose puer-
pérale de l'anté-hypophyse - E.M.C. Gl. endocrines 10 023
Ch 2-1955 .

- 52 - WEILL J.P. - Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire - Thèse méd. Strasbourg 1954.
- 53 - CACHERA R. et LAMOTTE M. - Myxoedème et signes neurologiques associés dans une cirrhose pigmentaire - Paris Médical, 1948 p. 445.
- 54 - RENDU - NASSARY - M. LETULLE - AUSCHER, LAPIQUE - Soc. Méd. Hôp. Tome XIII Séance du 5 février 1897.
- 55 - R. HENRY - in : La Fonction endocrine du Testicule, 1957 (Masson, éditeur).
- 56 - CHIRAY M. et DEBRAY C. - Contribution à l'étude de la cirrhose bronzée, Sem. Hôp. Paris, 26 - 1950 - p. 697.
- 57 - De GENNES L. - H. BRICAIRE - L. MOREAU - B. MATIEU de FOSSEY - Un nouveau test d'exploration hypophysaire - Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - Avril 1961 .



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-95